

Promotion of healing by orally administered glutamine in elemental diet after small intestinal injury by X-ray radiation

著者	南部 卓三
発行年	1993-03-23
その他の言語のタイトル	X線照射による小腸傷害後に経口投与された成分栄養剤中のグルタミンがもたらす修復の促進 Xセン ショウシャ ニ ヨル ショウチョウ ショウガイゴ ニ ケイコウ トウヨ サレタ セイブン エイヨウザイチュウ ノ グルタミン ガ モタラス シュウフク ノ ソクシン
URL	http://hdl.handle.net/10422/1944

氏名・（本籍）	南 部 卓 三（愛知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博 士 第138号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成5年3月23日
学位論文題目	Promotion of healing by orally administered glutamine in elemental diet after small intestinal injury by X-ray radiation (X線照射による小腸傷害後に経口投与された成分栄養剤中のグルタミンがもたらす修復の促進)
審 査 委 員	主査 教授 青 山 喬 副査 教授 森 田 陸 司 副査 教授 細 田 四 郎

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

グルタミンは非必須アミノ酸ゆえに栄養学的にあまり重要視されていなかったが、近年の研究により小腸上皮がグルタミン代謝に重要な役割を果たしていること、また腸管の主たるエネルギー源がグルタミンであることが判明し、栄養素としてのグルタミンが注目されるようになってきた。最近、グルタミンの経口投与が腸管の傷害予防に有効であるとの報告がみられ、また実験的小腸傷害に対し、窒素源として3%グルタミンのみを含有する経腸栄養剤が有用であることを傷害発生8日目の観察によって示した報告もみられる。しかし、栄養学的に極端な偏りのない配合がなされたグルタミン含有製剤を用い、傷害腸管に対する効果を傷害発生後の治癒の経過を追って検討した報告はみられない。そこでこの研究では、ラットの小腸粘膜傷害の急性モデルを用い、傷害後より経口投与を開始した、グルタミンを豊富に含む栄養剤がもたらす小腸粘膜に対する影響を経日的に検討し、効果の有無および効果発現の経過を明らかにしようとした。

〔方 法〕

体重240から270gのWistar系雄ラットを用い、通常の固形飼料による3日間の飼育ののち1昼夜絶食とし、その翌日にラットの腹部に10GyのX線を照射した。次いでラットを2群に分け、グルタミンを豊富に含む成分栄養剤（Gln（+））またはグルタミンを除去した成分栄養剤（Gln（-））によりpaired feedingを行った。飼料は臨床で経腸栄養に用いられる成分栄養剤エレントール®を元に作製し、Gln（+）はグルタミンを増量し他のアミノ酸を一様に減量、Gln（-）はグルタミンを含まず他のアミノ酸を一様に増量し、総アミノ酸の含有率が両飼料で等しくなるよう調整したものである。これらを1kcal/mlに溶解して使用した。Gln（+）の溶解時におけるグルタミン濃度は2.0%となる。両群のラットよりX線照射当日から4日後まで経日的に空・回腸と動脈・門脈血を採取し、腸粘膜については湿重量・蛋白含有量・DNA量、phosphate-dependent glutaminase活性の測定および組織像の光学顕微鏡による観察を行った。また血液サンプルではグルタミン濃度を測定し、血液から腸管へのグルタミンの取り込み程度を計算して両群間で比較した。また特にX線照射3日後においては、空・回腸のcrypt cell production rate（CCPR）および腸管の⁵¹Cr-EDTAに対する透過性を測定し、両群間で比較した。

〔結 果〕

X線照射後全てのラットは生存し、体重変化は両群に有意差をみとめなかった。粘膜湿重量は、空・回腸において両群とも照射3日後に最低値をとったのち回復する傾向がみられた。2、3、4日後の空腸はGln(+)群がGln(-)群より有意に高値を示し、蛋白含有量、DNA量も同様の結果であった。照射4日後の空腸の光学顕微鏡像ではGln(-)群では絨毛の変形と炎症性変化が強く、Gln(+)群では軽度であった。腸粘膜内phosphate-dependent glutaminase活性は、空腸では照射当日(照射12時間後)と1日後に、また回腸では2日後に、Gln(+)群がGln(-)群より有意に高値を示した。動脈血中グルタミンはGln(+)群は経過中持続してGln(-)群より有意に高値をとった。また動脈血から腸管へ取り込まれるグルタミンは、Gln(+)群がGln(-)群より照射2日後と3日後の時点で多かった。照射3日後におけるCCPRは、空腸でGln(+)群がGln(-)群に比し有意に高値を示し、回腸は両群に差はみられなかった。また腸管の⁵¹Cr-EDTAに対する透過性はGln(+)群がGln(-)群より低値を維持していた。

〔考 察〕

粘膜湿重量、蛋白含有量、DNA量の変化から、成分栄養剤中の2%グルタミンの経口投与はX線照射の2日後より空腸の傷害を軽減化することが示された。また粘膜萎縮が最も強い照射3日後における腸管の透過性、および4日後における絨毛形態の面においても傷害の軽減化がみられた。3日後におけるCCPRの結果はグルタミンによる空腸の陰窩細胞の増殖亢進が示され、これらの結果よりグルタミンの経口投与は空腸上皮の細胞増殖を早期に亢進させることにより、最大傷害時における傷害の程度を軽減化し、また傷害からの早期治癒をもたらすことが明らかとなった。Gln(+)群においてグルタミンの主たる代謝酵素であるphosphate-dependent glutaminase活性の上昇が空・回腸ともにみられたにも関わらず回腸では治癒促進がみられなかったこと、および動脈血から腸管へのグルタミン取り込みがGln(+)群で高値となるのは照射2日以後であったが、mucosal massは2日後の時点ですでにグルタミンによる治癒効果がみられたことより、動脈からの供給に加え管腔内から吸収されたグルタミンが直接腸上皮に作用し、傷害後早期からの回復に寄与した可能性が推察され、また、空腸で吸収されたグルタミンは回腸での管腔内濃度が空腸より低下したため、回腸での治癒効果がみられなかったものと考えられる。

〔結 論〕

ラット腹部への10GyのX線照射による生じた小腸傷害に対し、成分栄養剤に含まれた2%グルタミンの経口投与は、空腸において、2から4日後のmucosal massの改善および絨毛形態の改善、透過性からみた腸管のバリア機能の維持をもたらす、傷害後の空腸の治癒を早期より促進させることが明らかとなった。

学位論文審査の結果の要旨

原爆放射線による被曝傷害の重要なもののひとつに腸傷害があり、治療目的の放射線照射においても腸傷害は治療計画を制限するひとつの要因である。一方、グルタミンは栄養素としてあまり重視されていなかったが、近年、活発に増殖する細胞においてはグルタミンが重要なエネルギー源のひとつであること、および傷害時に生体のグルタミン需要が増加することなどの報告がなされてその新たな意義が注目され、グルタミンの経静脈投与の試みも行われつつある。しかしこれまで、放射線腸傷害

の発生後にグルタミンを経腸的に投与し、傷害腸管の修復効果に関してその有用性を検討した報告はなかった。

本論文は、小腸の主たるエネルギー源がグルタミンであること、および小腸の形態・機能の維持には経静脈栄養より経腸栄養が優れていることを踏まえ、X線による小腸傷害時にグルタミンを豊富に含有する経腸栄養剤を与えて、その修復作用を動物実験によって検討したものである。ここでは、X線非照射状態ではラット小腸の形態に差異を生じない2種類の経腸栄養剤（グルタミン除去経腸栄養剤と2%グルタミン含有経腸栄養剤）を、ラットの腹部に吸収線量10GyのX線を1回照射したのちp air feedingさせ、グルタミン代謝と空・回腸の形態的・機能的変化について、照射前日より照射4日後まで両群で比較検討されている。

その結果、グルタミン投与によって傷害12時間後より動脈血中グルタミン循環量の増加がみられるほか、空腸粘膜内のphosphate-dependent glutaminase活性の亢進、また動脈血中から腸管へのグルタミンの取り込み率の亢進が生ずることが判明した。さらに、空腸陰窩での細胞増殖が亢進して組織修復が促進され、傷害が最も高度となる照射2から4日後において空腸粘膜の湿重量・蛋白量・DNA量の維持がみられるほか、組織学的にみた絨毛破壊の軽減化、 ^{51}Cr -EDTAの透過性からみた腸管のbarrier機能の維持がもたらされることが明らかにされた。

以上より、本論文は栄養素としての経腸的グルタミン投与の新たな意義を示すとともに、臨床において放射線腸傷害に対し薬物ではなく栄養素による回復の可能性を示したものであり、よって本論文は学位論文に値するものと考えられる。